





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی (یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی):

بررسی همبستگی دیابت شیرین نوع ۲ با عوامل عفونی (هلیکوباکتری پیلوری، سیتومگالوویروس،
کلامیدیا پنومونیه و هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱)

دانشجو

مهرداد کایدی

استاد راهنما

دکتر ایرج نبی پور _استاد گروه داخلی و غدد درون ریز

استاد مشاور

دکتر کتابون وحدت _استاد گروه عفونی

دکتر محمد رضا کلانتر هرمزی _استادیار گروه داخلی و غدد درون ریز

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات

بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

زمستان ۱۳۹۲

تقدیم به:

پدر بزرگوار و مادر مهربانم

آنان که از خواسته هایشان گذشتند، سختی ها را به جان خریدند

و خود را سپر بلای مشکلات و ناملایمات کردند تا من

به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده ام برسم .

تقدیم به برادران و خواهرانم که:

لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و

تمام تجربه های یکتا و زیبای زندگیم، مدیون حضور سبز آنهاست.

و

به تمام آزاد مردانی که نیک می اندیشند.

با تشکر فراوان از استاد گرانقدرم

جناب آقای دکتر ایرج نبی پور

که از ابتدای انتخاب این موضوع تا انتهای انجام این تحقیق

در کمال صبر و حوصله بنده را در در تمامی مراحل،

یاری نموده و از رهنمودهای خویش

بهره مند ساختند.

چکیده

بررسی همبستگی دیابت شیرین نوع ۲ با عوامل عفونی (هلیکوباکتریلوری، کلامیدیا پنومونیه، سیتومگالوویروس و هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱)
ایرج نبی پور، مهرداد کایدی

هدف : فراوانی بیماری های مرتبط با سبک زندگی مانند دیابت نوع ۲، در حال افزایش است، اما علت اصلی دیابت نوع ۲ ناشناخته است. با وجود این که شواهد مبنی بر ریسک فاکتور بودن التهاب مزمن برای ابتلا به دیابت نوع ۲، در حال رشد می باشد، دانش مادر مورد اینکه آیا عفونت با پاتوژن های خاص به بروز دیابت نوع ۲ کمک می کند، محدود می باشد.

روش کار : سرم ۱۷۵۴ مرد و زن با سن < 25 سال برای آنتی بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری، کلامیدیا پنومونیه، سیتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱ با استفاده از روش ELIZA مورد بررسی قرار گرفت. دیابت نوع ۲ بر اساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا تعریف شد.

یافته ها : در مجموع ۱۵۰ نفر (۸/۶٪) مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند. در گروه دیابتی، شیوع کلامیدیا پنومونیه ۴۲٪، هلیکوباکتریلوری ۶۴/۷٪، هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱ ۹۲/۹٪ و سیتومگالوویروس ۹۴/۷٪ بود که مشابه با جمعیت غیر دیابتی بود. در آنالیز رگرسیون لجستیک چند گانه بعد از تعدیل برای سن، جنس، مارکر های التهابی و عوامل خطر قلبی عروقی، سرولوژی مثبت برای هلیکوباکتریلوری ($P: 0/808$ CI: $0/64-1/41$ OR: $0/95$)، کلامیدیا پنومونیه ($P: 0/602$ CI: $0/60-1/34$ OR: $0/89$)، سیتومگالوویروس ($P: 0/982$ CI: $0/43-2/27$ OR: $0/99$)، هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱ ($P: 0/447$ CI: $0/86-3/62$ OR: $1/76$) ارتباط آشکاری با دیابت نوع ۲ نشان نداد.

نتیجه : ارتباط آشکاری میان سرولوژی مثبت پاتوژن های باکتریایی و ویروسی که پیش از این با بیماری عروق کرونر و همچنین آترواسکلروز شریان کاروتید ارتباط داده شده بود و دیابت نوع ۲ وجود ندارد.

واژگان کلیدی: دیابت شیرین نوع ۲، هلیکوباکتریلوری، کلامیدیا پنومونیه، سیتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده.....	۱.....

فصل یک: مقدمه

- دیابت شیرین..... ۲.....
- عوامل باکتریال و ویرال مطرح شده با دیابت تیپ ۲..... ۱۴.....
 - ۱. سیتومگالوویروس..... ۱۴.....
 - ۲. هرپس سیمپلکس تایپ ۱..... ۱۷.....
 - ۳. کلامیدیا پنومونیه..... ۱۹.....
 - ۴. هلیکوباکتریلوری..... ۲۵.....
- بیان مسئله..... ۳۰.....
- اهداف اصلی طرح..... ۳۲.....
- اهداف فرعی طرح..... ۳۲.....
- اهداف کاربردی طرح..... ۳۲.....
- فرضیات یا سوالات پژوهشی..... ۳۳.....

فصل دوم: مروری بر متون

- مروری بر متون..... ۳۵.....

فصل سوم: مواد و روش کار

- روش انجام کار..... ۴۹.....

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل چهارم: نتایج

• نتایج ۵۴

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

• بحث و نتیجه گیری ۶۲

منابع ۶۸

Abstract ۸۳

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول شماره ی ۱- مقایسه ی آنتروپولوژیک، توده بدنی، فشار خون، سطح سرمی فاکتورهای بیوشیمیایی و عوامل خطرساز قلب و عروق در جمعیت مطالعه ی قلب سالم خلیج فارس.....	۵۶
جدول شماره ی ۲-مقایسه ی شیوع عوامل عفونی و بار عفونت در افراد دیابتی و گروه کنترل.....	۵۹
جدول شماره ی ۳- آنالیز رگرسیون لجستیک برای دیابت ملیتوس تایپ ۲ به عنوان متغیر وابسته و سرولوژی مثبت عوامل عفونی در دو گروه تعدیل یافته برای سن و جنس و تعدیل یافته برای مدل کامل.....	۶۰
جدول شماره ۴-ارتباط میان هلیکوباکتریپیلوری و DM در مطالعات مختلف.....	۶۴

فصل اول

مقدمه

دیابت شیرین

دیابت شیرین شامل گروهی از اختلالات متابولیک شایع است که وجه مشترک آنها در فنوتیپ هیپرگلیسمی می باشد، چند نوع مشخص و مجزای دیابت شیرین وجود دارند که در اثر واکنش های پیچیده ای که بین عوامل ژنتیکی و فاکتورهای محیطی رخ می دهد، به وجود می آیند. (۱)

اختلال تنظیم متابولیکی ناشی از دیابت شیرین سبب بروز تغییرات پاتوفیزیولوژیک ثانویه ای در اندام های متعدد بدن می شود که مشکلات فراوانی را برای فرد مبتلا به دیابت و دستگاه بهداشتی جامعه به همراه می آورند. در ایالات متحده، دیابت شیرین علت اصلی بیماری مرحله انتهایی کلیوی (ESRD)، آمپوتاسیون های غیر تروماتیک اندام تحتانی و نابینایی بالغین می باشد. این بیماری هم چنین زمینه ساز ابتلا به بیماری های قلبی و عروقی است. با افزایش بروز دیابت شیرین در سراسر جهان انتظار می رود که این بیماری هم چنان یکی از علل بیماری زایی و مرگ و میر باقی بماند. (۱)

دیابت شیرین نوع ۲ شامل گروه ناهمگونی از اختلالات است که با درجات متفاوتی از مقاومت به انسولین، اختلال ترشح انسولین و افزایش تولید گلوکز مشخص می شوند. (۱)

دیابت یک بیماری مزمن است که نیاز به مراقبت های پزشکی طولانی مدت به منظور محدود کردن بروز عوارض مخرب آن دارد. این بیماری به طور نامتناسبی گران قیمت است، در ایالات متحده در سال ۲۰۰۷، هزینه های مستقیم پزشکی برای دیابت ۱۱۶ میلیارد دلار بوده و کل هزینه ۱۷۴ میلیارد دلار بوده، هزینه های پزشکی افراد مبتلا به دیابت به طور متوسط ۲ تا ۳ برابر افراد بدون دیابت می باشد. میزان استفاده از بخش اورژانس افراد مبتلا به دیابت دو برابر جمعیت غیر دیابتی است. (۲،۳)

اپیدمیولوژی

گزارش سال ۲۰۱۱ مراکز کنترل و پیشگیری بیماری ها (CDC) تخمین زده است که نزدیک به ۲۶ میلیون آمریکایی مبتلا به دیابت می باشند. علاوه بر این ، حدود ۷۹ میلیون آمریکایی در مرحله ی پیش از دیابت می باشند که شامل ۳۵ درصد از بزرگسالان ایالات متحده در سن ۲۰ سال یا بالاتر و ۵۰٪ از کسانی که ۶۵ سال یا بیشتر دارند. مرحله پیش از دیابت ، توسط انجمن دیابت آمریکا به این عنوان تعریف شده است که در آن قند خون بالاتر از حد طبیعی است اما به اندازه کافی بالا نیست که به عنوان دیابت تشخیص داده شود. (۳)

در سال ۲۰۱۱ با توجه به اوراق ملی دیابت آمریکا، ۸/۳ درصد از آمریکایی ها در تمام سنین، ۱۱/۳٪ از بزرگسالان (با سن ۲۰ سال و بالاتر)، و ۲۵ درصد از افراد ۶۵ سال و بالاتر مبتلا به دیابت می باشند. (۳) حدود ۲۷ درصد از افراد مبتلا به دیابت (۷ میلیون آمریکایی) از بیماری خود مطلع نیستند. در ایالات متحده در سال ۲۰۱۰ حدود ۲۱۵۰۰۰ نفر از افراد زیر ۲۰ سال مبتلا به دیابت (نوع ۱ یا نوع ۲) بودند. (۳)

در مطالعه ای توسط لودویگ و همکاران، دریافتند که زندگی در محلات با فقر شدید با افزایش در بروز چاقی مفرط و ابتلا به دیابت همراه است. گرچه مکانیزم این ارتباط هنوز نامشخص است و تحقیقات بیشتر ضروری است. (۴)

وقوع بین المللی

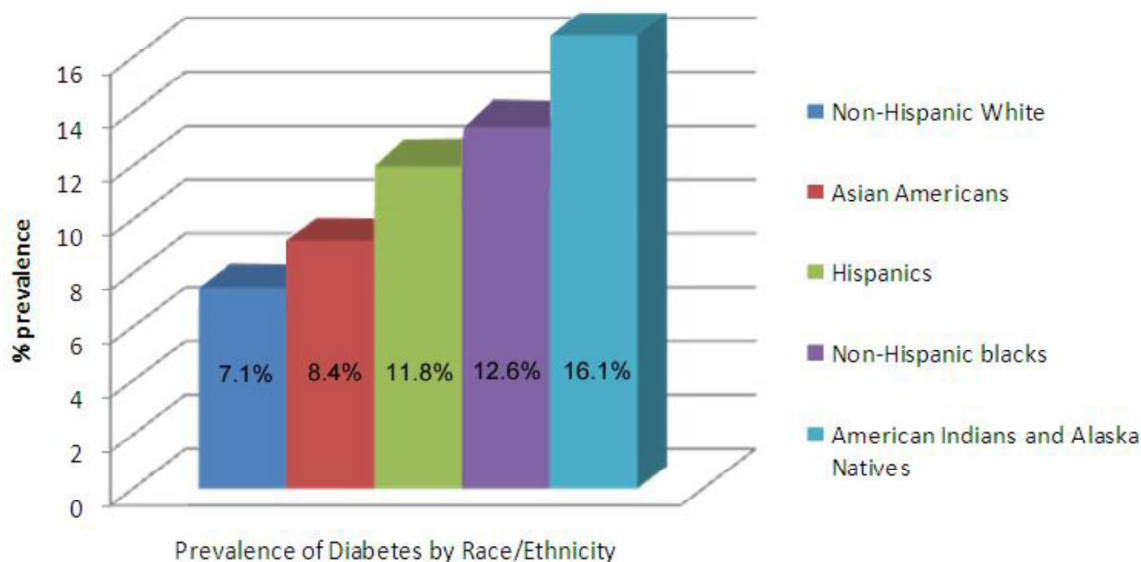
میزان دیابت در سراسر جهان در حال افزایش می باشد. فدراسیون بین المللی دیابت پیش بینی می کند که تعداد افراد مبتلا به دیابت از ۳۶۶ میلیون نفر در سال ۲۰۱۱ به ۵۵۲ میلیون نفر تا سال ۲۰۳۰ افزایش خواهد کرد. در ایالات متحده، در ۳ دهه گذشته شیوع دیابت تشخیص داده شده بیش از دو برابر شده که عمدتاً به دلیل افزایش چاقی می باشد. (۵)

۱۰ کشور برتر در تعداد افراد مبتلا به دیابت در حال حاضر هند، چین، ایالات متحده، اندونزی، ژاپن، پاکستان، روسیه، برزیل ، ایتالیا، و بنگلادش می باشند. بیشترین درصد افزایش در نرخ دیابت در ۲۰ سال

آینده در آفریقا رخ خواهد داد. متأسفانه، حداقل ۸۰٪ از مردم مبتلا به دیابت در آفریقا تشخیص داده نشده اند و بسیاری در سال های ۳۰ تا ۶۰ زندگی به علت دیابت می میرند. (۵)

ارتباط با نژاد

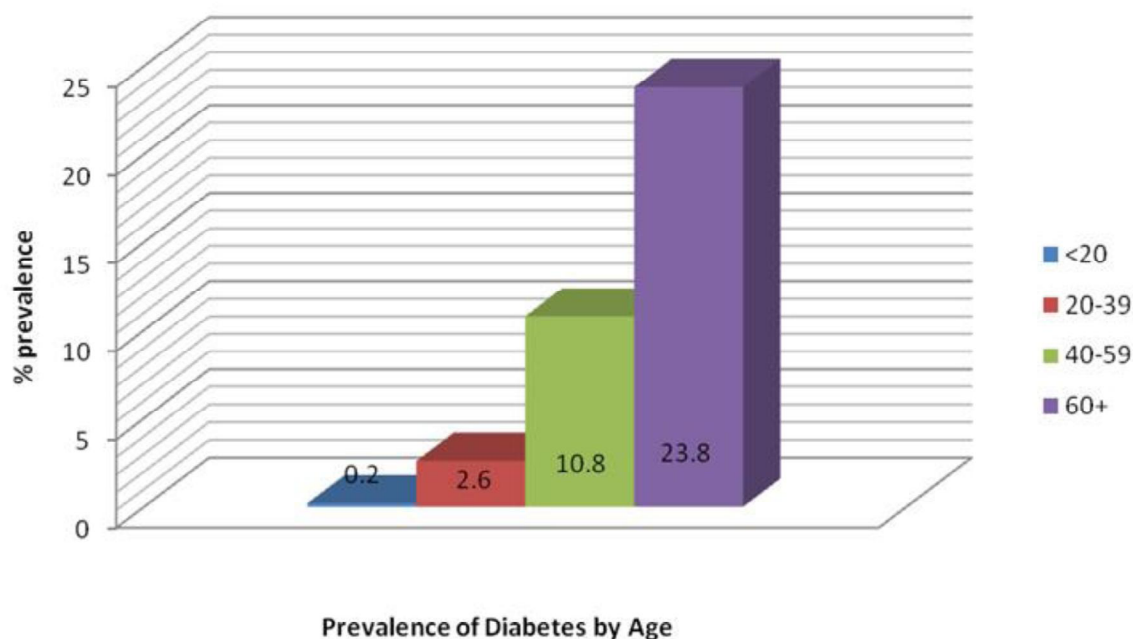
شیوع دیابت نوع ۲ به طور گسترده ای در میان گروه های مختلف قومی و نژادی متفاوت است. تصویر زیر داده ها را برای جمعیت های مختلف را نشان می دهد. دیابت نوع ۲ در میان اسپانیایی ها، بومیان آمریکا، آمریکایی های آفریقایی تبار، و جزایر آسیایی اقیانوس آرام از سفید پوستان غیر اسپانیایی شایع تر است. در واقع، این بیماری تقریباً در حال تبدیل شدن به اپیدمی در برخی از بومیان آمریکا و مردم اسپانیایی زبان می باشد. خطر رتینوپاتی و نفروپاتی به نظر می رسد در سیاه پوستان، آمریکایی های بومی، و اسپانیایی ها بیشتر باشد. (۶)



در مطالعه ای توسط Selvin و همکاران، تفاوت بین سیاهان و سفید پوستان در بسیاری از نشانگر قند خون علاوه بر هموگلوبین A1C (HbA1C) نشان داده شد. (۶)

ارتباط با سن

دیابت نوع ۲ در بزرگسالان با سن ۴۰ سال و بالاتر بیشتر رخ می دهد و شیوع این بیماری با سن افزایش می یابد. در واقع، یکی از دلایلی که شیوع دیابت نوع ۲ در حال افزایش است پیری جمعیت می باشد. علاوه بر این بروز دیابت نوع ۲ در نوجوانان و بزرگسالان جوان نسبت به سایر گروه های سنی با سرعت بیشتری در حال افزایش است. شیوع دیابت با توجه به سن در تصویر زیر نشان داده شده است.



دیابت یکی از علل اصلی مرگ و میر است. یک برآورد جدید در ایالات متحده نشان می دهد که دیابت پنجمین علت مرگ در سراسر جهان و مسئول تقریباً ۴ میلیون مرگ در سال ۲۰۱۰ (۶٫۸ درصد از مرگ ها) بوده است. (۱)

اتیولوژی

علت دیابت نوع ۲ به نظر می رسد ناشی از مداخلات پیچیده بین عوامل محیطی و ژنتیکی باشد. افزایش شاخص توده بدن (BMI) خطر ابتلا به انواع دیابت با گروه های نژادی مختلف را متفاوت افزایش می دهد. به عنوان مثال، در مقایسه با افراد اروپایی، افراد آسیایی در سطوح پایین تر اضافه وزن، در معرض خطر ابتلا به دیابت می باشند. (۷) هایپرتنشن و پره هایپرتنشن در سفید پوستان نسبت به آمریکایی های آفریقایی تبار با خطر بیشتر ابتلا به دیابت در ارتباط هستند. (۸)

علاوه بر این، ماندن در محیط رحم در نتیجه ی وزن کم هنگام تولد ممکن است بعضی از افراد را مستعد دیابت نوع ۲ کند. (۹،۱۰،۱۱) سرعت وزنگیری نوزادان اثر غیر مستقیم و کوچک در مقاومت به انسولین در بالغیت دارد، که این اثر از طریق واسطه اثر آن بر BMI و دور کمراعمال می شود. (۱۲)

حدود ۹۰ درصد از بیماران دیابت نوع ۲ چاق هستند. با این حال، یک مطالعه ی بر پایه ی جمعیت و آینده نگر بزرگ نشان داده است که رژیم غذایی پر انرژی به طور مستقل از چاقی پایه، ممکن است یک عامل خطر برای ابتلا به دیابت باشد. (۱۳)

برخی از مطالعات نشان می دهند که آلاینده های محیطی می توانند در توسعه و پیشرفت دیابت نوع ۲ نقش داشته باشند. (۱۴)

عوامل خطر عمده

عوامل خطر اصلی در دیابت نوع ۲ به شرح زیر است: (۱)

- سن بیشتر از ۴۵ سال (هر چند، همانطور که در بالا اشاره شد، بروز دیابت نوع ۲ در افراد جوان در حال افزایش است)
- سابقه ی خانوادگی دیابت
- چاقی، BMI بیشتر یا مساوی 25kg/m^2
- بی تحرکی فیزیکی

- نژاد / قومیت (مثل سیاه پوستان آمریکا، بومیان آمریکا، اهالی آمریکای لاتین)
- سابقه ی تشخیص IFG یا IGT یا A1C بین ۵/۷ تا ۶/۴ درصد
- سابقه ی GDM یا تولد یک نوزاد با وزن بیش از ۴kg
- هیپرتانسیون
- سطح کلسترول HDL کمتر از ۳۵mg/dl و یا سطح تری گلیسرید بیشتر از ۲۵۰ mg/dl
- سندرم تخمدان پلی کیستیک یا آکانتوز نیگریکانس
- سابقه ی بیماری قلبی و عروقی

تاثیرات ژنتیکی :

ژنتیک دیابت نوع ۲ به طور کامل شناخته شده نیست. شواهد دخالت چند ژن در شکست سلولهای بتا پانکراس و مقاومت به انسولین مشاهده شده است .

انجمن مطالعات گسترده ژنوم ده ها نوع شایع ژنتیکی مرتبط با افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را شناسایی کرده اند. تاکنون قوی ترین اثر در ژن TCF7L2 کشف شده است (۱۵)

یک تحقیق بین المللی نشان داده است که استفاده از سیستم نمره دهی خطر ژنتیکی SNP-۴۰، توانایی پیش بینی خطر دیابت را نسبت به استفاده از علائم بالینی برای تعیین آن را، حدود ۸ سال بهبود می بخشد. علاوه بر این، توانایی این پیش بینی در افراد جوانتر (که در آنها استراتژی های پیشگیرانه می تواند شروع دیابت را به تاخیر اندازد) بهتر از افراد مسن تر از ۵۰ سال است.(۱۶)

تعدادی از واریانت های DNA میتوکندری به عنوان یک عامل اتیولوژیک برای درصد کمی از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ارائه شده اند. دو نقطه خاص جهش و حذف و تکرارهای خاص در ژنوم میتوکندری می تواند سبب دیابت نوع ۲ و از دست دادن شنوایی شود.(۱۷)

افسردگی

شواهد موجود نشان می دهد که افسردگی یک عامل خطر مهم برای ابتلا به دیابت نوع ۲ است. پان و همکاران دریافتند که خطر نسبی ابتلا به دیابت در زنان با خلق و خوی افسرده ۱/۱۷ و در زنانی که از داروهای ضد افسردگی استفاده میکنند ۱/۲۵ می باشد. (۱۸) استفاده از داروهای ضد افسردگی ممکن است با تغییر هموستاز گلوکز و یا ایجاد افزایش وزن خطر ابتلا به دیابت را افزایش دهد.

از سوی دیگر، دیابت نوع ۲ به عنوان یک عامل خطر برای توسعه افسردگی شناخته شده است. علائم افسردگی و اختلال افسردگی مازور در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دو برابر شایع تر از جمعیت عمومی است. (۱۹)

اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی با خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ مرتبط دانسته شده است. سیگنال های ناکارآمد درگیر کننده ی پروتئین کیناز B (AKT) یک مکانیسم ممکن برای اسکیزوفرنی است، از سوی دیگر، نقص اکتسابی AKT با اختلال در تنظیم قند خون و دیابت مرتبط دانسته شده است. علاوه بر این، داروهای آنتی سایکوتیک نسل دوم با خطر بیشتر ابتلا به دیابت نوع ۲ در ارتباط است. (۲۰)

پره اکلامپسی و فشار خون حاملگی

در مطالعه ای کوهورت و گذشته نگر که بر روی حدود ۱ میلیون زن باردار انجام گرفت، ارتباط پره اکلامپسی و فشار خون حاملگی و خطر ابتلا به دیابت پس از زایمان را بررسی کردند. نتایج نشان داد که میزان بروز دیابت در زنان مبتلا به پره اکلامپسی و فشار خون حاملگی در مقایسه با زنان نرمال بیشتر گزارش شد. (۲۱)

پاتوفیزیولوژی

دیابت نوع ۲ توسط ترکیبی از مقاومت به انسولین محیطی و ترشح ناکافی انسولین توسط سلولهای بتا پانکراس مشخص می شود. مقاومت به انسولین که به سطوح بالای اسیدهای چرب آزاد و سایتوکاین های پیش التهابی در پلاسما نسبت داده شده، منجر به کاهش انتقال گلوکز به سلول های عضلانی، افزایش تولید گلوکز کبدی و افزایش تجزیه چربی می شود. (۲)

نقش افزایش گلوکاگون را نمی توان نادیده گرفت، در واقع، دیابت نوع ۲ اختلال جزایر پانکراس می باشد که در آن ارتباط متقابل میان سلول های آلفا مترشحه گلوکاگون و سلول های بتا مترشحه انسولین از بین رفته و منجر به هایپرگلوکاگونیسم شده و از این رو قند خون را افزایش می دهد. (۲)

برای ابتلا به دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و ترشح انسولین ناکافی باید وجود داشته باشد. به عنوان مثال، همه ی افراد دارای اضافه وزن، مقاومت به انسولین داشته، اما دیابت تنها در کسانی که نمی توانند ترشح انسولین را به اندازه کافی برای جبران مقاومت به انسولین خود افزایش دهند، ایجاد می شود. (۲)

ابتلا طولانی مدت به دیابت، ممکن است آتروزی پانکراس را باعث شود. مطالعه ای توسط فیلیپ و همکاران انجام شد که از یافته های اسکن توموگرافی کامپیوتر (CT)، نتایج آزمون تحریک گلوکاگون، و اندازه گیری الاستاز - ۱ مدفوع، برای تایید کاهش حجم پانکراس در افراد با سابقه میانگین ۱۵ ساله دیابت (محدوده ۵-۲۶ سال) استفاده کردند، این کاهش حجم ممکن است به علت کمبود ترشح خارجی در دیابت طولانی مدت قابل توضیح باشد. (۲۲)

اختلال عملکرد سلولهای بتا

اختلال عملکرد سلولهای بتا، یک عامل عمده در سراسر طیف ایجاد دیابت، از مرحله پیش از دیابت تا دیابت است. یک مطالعه که بر روی نوجوانان چاق توسط Bacha و همکاران انجام شد، آنچه که در بزرگسالان مورد تاکید است را تایید کرد، اختلال در سلولهای بتا در اوایل روند پاتولوژی دیابت ایجاد می شود و لزوماً مرحله مقاومت به انسولین را دنبال نمی کند. (۲۳)

مقاومت به انسولین

در پیشرفت از حالت نرمال به حالت اختلال تحمل گلوکز، ابتدا قند خون پس از صرف غذا افزایش می یابد و در نهایت، قند خون ناشتا افزایش می یابد. (۲۴)

در جریان القاء مقاومت به انسولین (مانند رژیم غذایی پر کالری، تجویز داروی استروئید یا بی تحرکی فیزیکی)، افزایش سطح گلوکاگون و افزایش سطح پلی پپتیدی وابسته به گلوکز (GIP)، عدم تحمل گلوکز را همراهی می کنند. با این حال، پاسخ پپتید - ۱ مشابه گلوکاگون پس از صرف غذا (GLP-1) بدون تغییر باقی می ماند. (۲۴)

عوامل ژنومی

مطالعات انجمن ژنوم گسترده در مورد پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNPs) تعدادی از گونه های ژنتیکی که با عملکرد سلولهای بتا و مقاومت به انسولین در ارتباط هستند را شناسایی کرده اند. برخی از این SNP ها به نظر می رسد خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را افزایش می دهند. (۲۵) یک زیر مجموعه از قوی ترین این یافته ها به این ترتیب است:

- کاهش پاسخ دهی سلولهای بتا، منجر به اختلال در پردازش انسولین و کاهش ترشح انسولین (TCF7L2)
- کاهش آزادسازی زود هنگام انسولین در پاسخ به گلوکز (DGKB، FADS1، MTNR1B)
- (GCK،
- تغییر متابولیسم اسیدهای چرب غیر اشباع (FSADS1)
- اختلال نظم متابولیسم چربی (PPARG)
- جلوگیری از آزادسازی گلوکز سرم (KCNJ11) (۲۶)
- افزایش چاقی و مقاومت به انسولین (FTO & IGF2BP2) (۲۷، ۲۸)
- کنترل توسعه ساختارهای پانکراس، از جمله سلولهای بتا جزایر (HHEX) (۲۹)
- انتقال روی به سلولهای بتا، که بر تولید و ترشح انسولین موثر است (SLC30A8) (۲۹)

• بقا و عملکرد سلولهای بتا (WFS1) (۳۰)

استعداد ابتلا به دیابت نوع ۲ نیز ممکن است توسط گونه های ژنتیکی مربوط به هورمونهای درون ریز ، که از غدد درون ریز در روده آزاد شده و باعث تحریک ترشح انسولین در پاسخ به هضم مواد غذایی می شوند، تحت تاثیر قرار گیرند . به عنوان مثال، ارتباط کاهش عملکرد سلولهای بتا با یک نوع ژن که برای گیرنده پلی پپتیدی مهاری معده کد شده، نشان داده شده است. (GIPR) (۳۱)

پروتئین HMGA1 یک تنظیم کننده کلیدی ژن گیرنده انسولین است . انواع کاربردی از ژن HMGA1 با افزایش خطر ابتلا به دیابت همراه است. (۳۲)

متابولیسم اسید آمینه

متابولیسم اسید آمینه می تواند نقش مهمی در ابتلا به دیابت نوع ۲ بازی کند. وانگ و همکاران گزارش کردند که خطر ابتلا به دیابت در آینده، در افراد با پروفایل قند نرمال و غلظت خون بالای ناشتا ۳ اسید آمینه (ایزولوسین ، فیل آلانین ، تیروزین) حداقل ۴ برابر بیشتر می باشد. غلظت این اسید آمینه ها تا ۱۲ سال قبل از شروع دیابت افزایش می یابد. (۳۳)

تشخیص

تحمل گلوکز را می توان با استفاده از سطح پلاسمایی گلوکز در حالت ناشتا (FPG) ، میزان پاسخ به مصرف گلوکز خوراکی (OGT) یا میزان هموگلوبین A1C (Hb A1C) ارزیابی نمود. FPG کمتر از ۱۰۰mg/dl (۵/۶mmol/L) ، گلوکز پلاسما کمتر از ۱۴۰mg/dl (۸/۳mmol/L) پس از مصرف گلوکز خوراکی و میزان A1C کمتر از ۵/۶ درصد به عنوان تحمل طبیعی گلوکز در نظر گرفته می شود. کمیته ی متخصصین بین المللی شامل اعضای از انجمن دیابت آمریکا ، انجمن اروپایی مطالعه ی دیابت و فدراسیون بین المللی دیابت، معیارهای تشخیصی برای دیابت را ارائه کرده است : (۱)

- a. وجود علائم دیابت به اضافه ی غلظت تصادفی گلوکز خون $\leq 11/1 \text{ mmol/L}$ یا (200 mg/dl)
- b. گلوکز ناشتای پلاسما $\leq 7/0 \text{ mmol/L}$ یا (126 mg/dl)
- c. $\text{Hb A1C} < 6/5$ درصد یا
- d. گلوکز دو ساعته ی پلاسما $\leq 11/1 \text{ mmol/L}$ یا (200 mg/dl) در طی تست خوراکی تحمل گلوکز

در صورت عدم وجود هیپر گلیسمی مشخص و اختلال حاد متابولیک ، این معیارها باید با تکرار آزمایش در یک روز دیگر اثبات شوند.(۱)

اسکرین:

انجمن دیابت آمریکا (ADA) توصیه می کند که آزمایشات بیماریابی برای تمام افراد بالای ۴۵ سال هر ۳ سال یکبار و برای تمام افرادی که اضافه وزن دارند (شاخص جرم بدن (BMI) بیشتر 25 kg/m^2) و همچنین یک عامل خطر ساز دیگر برای دیابت دارند از سنین پایین تر انجام شود. (۳۴،۳۵)

پیشگیری:

از آنجاکه قبل از بروز دیابت شیرین نوع ۲ دوره ای از IGT یا IFG رخ می دهد، برخی تغییرات در شیوه زندگی و نیز بعضی از عوامل دارویی برای پیشگیری یا به تأخیر انداختن دیابت به کار می روند. برنامه ی پیشگیری از دیابت (Dpp) نشان داد که تغییرات اساسی در شیوه ی زندگی (رژیم غذایی و ورزش به مدت ۳۰ دقیقه در روز ۵ بار در هفته) در افراد مبتلا به IGT در مقایسه با دارو نما به میزان ۵۸٪ از بروز دیابت نوع ۲ جلوگیری می کند یا بروز آن را به تأخیر می اندازد. این تأخیر صرف نظر از سن، جنس، یا گروههای قومی یا نژادی رخ می دهد. در همین مطالعه معلوم شد که متوفورمین در مقایسه با دارو نما به میزان ۳۱٪ از بروز دیابت جلوگیری می کند یا بروز آن را به تأخیر می اندازد. گروهی که مداخلات مربوط به تغییر شیوه ی زندگی را انجام داده بودند ظرف ۳ سال از شروع مطالعه ۵ تا ۷٪ کاهش وزن پیدا کردند. (۱)

درمان دارویی برای افراد مبتلا به پیش دیابت، در حال حاضر مورد اختلاف نظر است. چون مقرون به صرفه بودن و بی خطر بودن آن معلوم نشده است. دیابت شیرین بسیاری از ارگانهای بدن را تحت تأثیر قرار می دهد، و مسئول عوارضی است که می توان آن را به دودسته ی عروقی (همچون رتینوپاتی، نوروپاتی، نفروپاتی، بیماری عروق محیطی، بیماری عروق مغز و بیماری شرایین کرونر) و غیر عروقی (همچون گاستروپارزی، عفونتها، تغییرات پوستی، کاهش شنوایی، اختلال عملکرد جنسی، بیماریهای دهان و دندان) تقسیم نمود. (۱)

این عوارض معمولاً گذشت درده از هیپرگلیسمی ظاهر می شوند و از آنجا که دیابت شیرین نوع ۲ غالباً یک دوره ی هیپرگلیسمی طولانی بدون علامت دارد، بسیاری از افراد مبتلا در زمان تشخیص دچار این عوارض شده اند. انجمن قلب آمریکا دیابت شیرین را یک عامل خطر عمده برای بیماری های قلبی عروقی شناخته است. بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که سابقه ی قلبی انفارکتوس میوکارد ندارند از نظر ابتلا به حوادث مرتبط با شرایین کرونر، با افراد غیر دیابتی که سابقه ی انفارکتوس میوکارد دارند با خطر مشابهی مواجه اند. همچنین به نظرمی رسد که افزایش میزان مرگ و میر و عوارض قلبی و عروقی به دلیل اثر سینرژیک هیپرگلیسمی بر سایر فاکتورهای قلبی عروقی باشد. (۱)

عوامل باکتریال و ویرال مطرح شده با دیابت تیپ ۲

۱. سیتومگالوویروس

سیتومگالوویروس (CMV) یک ویروس DNA دو رشته ای است و عضو خانواده هرپس ویریده است. CMV دارای بزرگترین ژنوم در ویروس های هرپس می باشد. CMV انسانی تنها در سلول های انسان رشد می کند و بهترین تکرار آن در فیروبلاستهای انسانی است. حداقل ۶۰٪ از جمعیت ایالات متحده به CMV آلوده شده اند، (۳۶) با شیوع بیش از ۹۰٪ در گروه در معرض خطر (به عنوان مثال ، همجنس گرایان مرد) . (۳۷) سن غالب عفونت در سراسر جهان متفاوت است، در کشورهای در حال توسعه ، بسیاری از این عفونت ها در دوران کودکی ایجاد می شود، در حالی که، در کشورهای توسعه یافته، تا ۵۰٪ از بزرگسالان جوان CMV سرونگاتیو می باشند. بروز CMV با افزایش سن افزایش می یابد، در یک مطالعه در ایالات متحده، افزایش از ۳۶٪ در کودکان ۶-۱۱ سال به ۹۱٪ در افراد مسن تر از ۸۰ سال گزارش شده است. (۳۸) دیگر عوامل مرتبط با CMV شامل نژاد (۷۷٪ در مکزیکایی های آمریکا و ۷۱ درصد در سیاه پوستان)، جنس زن و وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین میباشد. (۳۹)

CMV معمولاً سبب عفونت بدون علامت می شود، پس از آن، در طول زندگی نهفته باقی می ماند و ممکن است دوباره فعال شود. عفونت، با جداسازی CMV ، پروتئین های ویروسی، و یا اسید نوکلئیک آن از هر نمونه بافت یا مایع بدن تعریف شده است. (۴۰)

بیماری CMV بالینی (فعال شدن مجدد عفونت پنهان یا عفونت تازه ایجاد شده) اغلب در بیماران دچار نقص ایمنی ناشی از عفونت HIV، پیوند اعضا، جامد، پیوند مغز استخوان و همچنین در افراد دریافت کننده ی استروئید با دوز بالا، یا داروهای دیگر سرکوب کننده ی سیستم ایمنی ایجاد می شود. در بیماران آلوده به HIV، عفونت CMV منجر به پیشرفت به ایدز و در نهایت مرگ میشود، حتی در کسانی که تحت درمان ضد ویروسی بسیار فعال می باشند (HAART).

بیماری CMV علامت دار در افراد دچار نقص ایمنی می تواند تقریباً همه ی ارگان های بدن را تحت تاثیر بگذارد، و تب با منشا ناشناخته، پنومونیه، هپاتیت، آنسفالیت، کولیت، یووئیت، رینیت و نوروپاتی ایجاد کند. (۴۱)

انتقال

افراد در معرض خطر برای عفونت CMV شامل کارکنان مهد کودک، بیمارانی که تحت تزریق خون قرار می گیرند، افراد با شرکای جنسی متعدد و دریافت کنندگان عضو پیوندی و یا پیوند مغز استخوان از افراد آلوده به CMV می باشند. انتقال CMV از طریق تماس نزدیک فرد به فرد با افراد دفع کننده ی این ویروس می باشد. این ویروس می تواند از طریق جفت، انتقال خون، پیوند عضو و شیر مادر همچنین تماس جنسی منتقل شود. در ایالات متحده، انتقال عفونت CMV مادرزادی از مادر مبتلا به عفونت حاد در دوران بارداری، علت قابل توجهی از اختلالات عصبی و ناشنوایی در حدود ۸۰۰۰ نوزاد در سال می باشد. (۴۲، ۴۳)

تشخیص

سیتومگالوویروس از طریق کشت (فیروبیلاست انسانی)، سرولوژی، سنجش آنتی ژن، PCR و سیتوپاتولوژی شناسایی می شود. سطح IgM در بیماران مبتلا به عفونت های اخیر CMV افزایش می یابد و یا افزایش ۴ برابری در تیتراژ IgG مشاهده می شود. عفونت CMV اولیه به عنوان عفونت در فردی که قبلاً CMV سرونگاتیو بوده تعریف می شود. در این بیماران، آنتی بادی CMV IgM ممکن است ۴-۷ هفته بعد از عفونت اولیه مثبت شود و تا ۱۶-۲۰ هفته باقی بماند. (۴۰) نتایج CMV IgM مثبت کاذب ممکن است در بیماران با عفونت EBV و HHV-6 و همچنین در بیماران با افزایش سطح فاکتور روماتوئید دیده شود. در بیماران پیوندی، سنجش آنتی ژن یا PCR (گاه همراه با سیتوپاتولوژی) برای تشخیص و تعیین درمان، استفاده می شود. (۴۴)

بیماری ها

در اغلب میزبان ها، عفونت CMV اولیه از نظر بالینی خاموش است. عفونت CMV اولیه در میزبان دچار نقص ایمنی بزرگترین ریسک برای بیماری را به همراه دارد.

عفونت مادرزادی CMV یکی از عفونت های TORCH (توکسوپلاسموز، سیفلیس، سرخچه، CMV و HSV) می باشد که خطر ابتلا به بیماری قابل توجه علامت دار و نقص رشد و نمو در نوزادان را دارد. علائم بالینی بیماری مادرزادی شامل زردی، اسپلنومگالی، ترومبوسیتوپنی، اختلال رشد داخل رحمی، میکروسفالی می باشد. (۴۰)

تقریباً ۰-۶٪ از بزرگسالانی که با عفونت CMV به عنوان سندرم مونونوکلئوز مراجعه می کنند پنومونی دارند. یک مطالعه نشان داد که بروز پنومونی سیتومگالوویروسی در بیماران دارای دستگاه ایمنی سالم ۱۹٪ بود. در اغلب موارد، پنومونی سیتومگالوویروسی در رادیوگرافی قفسه سینه یافت می شود (بدون اهمیت بالینی) و به سرعت با از بین رفتن عفونت اولیه بهبود می یابد. (۴۰)

هپاتیت سیتومگالوویروسی به طور معمول در بیماران مبتلا به عفونت CMV اولیه و مونونوکلئوز مشاهده شده است. سطح آنزیم های کبدی ممکن است افزایش خفیف و گذرا داشته باشد، و در موارد نادر، زردی ممکن است ایجاد شود. پیش آگهی هپاتیت CMV در میزبان دارای دستگاه ایمنی سالم معمولاً خوب است، اما مرگ و میر در بیماران مبتلا به ضعف سیستم ایمنی گزارش شده است. (۴۵)

کولیت CMV اولین بار در سال ۱۹۸۵ در دو مرد همجنسگرا که با درد شکم، اسهال، هماتمز و هماتوئیزی مراجعه کردند، یافت شد. CMV ممکن است دستگاه گوارش را از حفره دهانی تا روده بزرگ آلوده کند. شایع ترین تظاهر بیماری، ضایعات اولسراتیو است. در حفره دهان، ممکن است از زخم های ناشی از HSV یا زخم آفتی غیر قابل تشخیص باشد. گاستریت ممکن است با درد شکم و حتی هماتمز بروز یابد، در حالی که کولیت بیشتر با اسهال خود را نشان می دهد. بیماری CMV در دستگاه گوارش اغلب نسبت به سیستم های دیگر بدن به دلیل ریزش مکرر سلول های آلوده از مخاط دستگاه گوارش کوتاه تر است. (۴۶)

ارتباط بین CMV و سندرم گیلن باره شامل ۲ گروه از افراد می شود. بیماران جوان (معمولا > 35 سال) با نقص حسی و فلج صورت مراجعه کرده و عوارض طولانی مدت خفیف دارد. گروه دوم شامل زنان مسن تر از ۵۰ سال است. این مشاهدات در فرانسه گزارش شده و در نتیجه ممکن است قابل گسترش به دیگر جمعیت ها، با توجه به سن در معرض CMV اولیه قرار گرفتن، نمی باشد. (۴۷)

رتینیت CMV یکی از شایع ترین عفونت های فرصت طلب در افراد مبتلا به AIDS (به طور معمول در افراد با شمارش لنفوسیت های CD4 پایین) است. اگر چه تعداد این موارد با استفاده از درمان HAART کاهش یافته است، اما موارد جدید همچنان به گزارش شود. افراد مبتلا به رتینیت CMV معمولا دچار کاهش تدریجی بینایی می شوند، که ممکن است در صورت عدم درمان به کوری بیانجامد. سندرم بازسازی ایمنی (IRIS) در ۱۶-۶۳٪ از بیماران مبتلا به HIV با رتینیت CMV بعد از شروع HAART گزارش شده است. CMV IRIS ممکن است با تاری دید، فتوفوبی، کاهش حدت بینایی یا درد چشم خود را نشان دهد. (۴۸)

گزارش شده که ویرمی CMV با آسیب حاد گلوامرولی همراه است، همچنین عفونت CMV با بیماری حاد پیوند در برابر میزبان در گیرندگان پیوند مغز استخوان همراه بوده است. (۴۹،۵۰)

۲. ویروس هرپس سیمپلکس تایپ ۱

ژنوم HSV یک مولکول DNA خطی دورشته ای می باشد که تشابه کلی توالی بین HSV-1، HSV-2 حدود ۵۰٪ می باشد. نواحی مختص تیپ (type specific) منحصر به پروتئین های HSV-1، HSV-2 به تعداد زیاد وجود دارد که برای ایجاد و بررسی سرلوژیک و افتراق این دو زیر گونه استفاده می شود. عفونتهای ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ (HSV-1) غالبا بدون علامت هستند، اما می توانند انواع مختلفی از علائم و نشانه ها را ایجاد کنند. این موارد شامل ضایعات دهانی یا اطراف دهان، عفونت چشم، ضایعات پوستی غیر تناسلی و ناحیه تناسلی، ضایعات غشاء مخاطی و بیماری سیستمیک جدی مانند آنسفالیت و بیماری های نوزادان می باشند. دوره کمون عفونت های دهان و دندان از ۱ تا ۲۶ روز (متوسط ۶ تا ۸ روز) و ضایعات از ۱ تا ۸ روز می باشد. در حالی که عفونت آن مادام العمر است، به ندرت منجر به مرگ در میزبان دارای دستگاه ایمنی سالم می شود. (۵۱،۵۲) کراتیت هرپسی همچنان از علل کوری در کشورهای

صنعتی محسوب می شود. در طول ۲۰ سال گذشته، شیوع این بیماری در کشورهای توسعه یافته کاهش یافته است. (۵۳)

انتقال

1 - HSV از شخص به شخص از طریق ترشحات دهان آلوده در تماس نزدیک منتقل می شود. تماس با ضایعات هرپس و یا ترشحات دهان و دندان می تواند عفونت با **1 - HSV** ایجاد کند. تیتروویروسی زمانی که ضایعات وجود دارند ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بیشتر است. در نتیجه، احتمال انتقال زمانی که بیمار علامت دار است بسیار بیشتر است. پس از عفونت اولیه، **HSV** گاهی اوقات از مدفوع بدست می آید (۵۱،۵۲،۵۴)

در آزمایش های مختلف، **HSV** در ۸۸-۸۱ درصد از وزیکول، ۳۴ درصد از زخم یا پوسته ها و از ۳/۶ تا ۲۵ درصد بزاق بیماران با سابقه یا سرولوژی مثبت به دست آمد. این ویروس به آسانی در درجه حرارت اتاق و خشک کردن غیر فعال میشود، از این رو، گسترش از طریق آئروسول نادر است. **HSV-1** عمدتاً از طریق تماس با بزاق آلوده منتقل می شود. (۵۱،۵۵)

اپیدمیولوژی

انسان تنها مخزن طبیعی این بیماری است. مطالعات سرواپیدمیولوژیک عفونتهای **HSV** را در سراسر دنیا ثابت کرده اند. این ویروس در اکثر جوامع انسانی به علت عفونت نهفته، فعال شدن مجدد دوره ای و دفع ویروس بدون علامت حالت اپیدمیک دارد. بیش از ۹۰٪ بزرگسالان آنتی بادی های ضد **HSV-1** را در دهه ی پنجم زندگی خود دارند. در جوامع دارای وضع اجتماعی-اقتصادی پایین، اکثر افراد قبل از دهه سوم زندگی به عفونت **HSV-1** مبتلا می شوند. در ایالات متحده آنتی بادی **HSV-1** با افزایش سن در دوران کودکی افزایش می یابد و ارتباط با وضعیت اجتماعی و اقتصادی، نژاد و گروه های فرهنگی دارد. در سن ۳۰ سالگی، ۵۰٪ از افراد در وضعیت اجتماعی و اقتصادی بالا و ۸۰٪ در وضعیت اجتماعی و اقتصادی پایین تر از نظر آنتی بادی مثبت هستند. (۵۶)

عفونت **HSV-1** منتقله از طریق بزاق در کودکان شایع است، اگر چه جینجیووسماتیت هرپس اولیه را می توان در هر سنی مشاهده شده است. نرخ مرگ و میر در ارتباط با عفونت **HSV** در عوارض آن مورد

بحث است. به طور کلی، میزان مرگ و میر مرتبط با عفونت هرپس سیمپلکس به ۳ شرایط زیر مربوط است: عفونت پری ناتال، آنسفالیت، عفونت در میزبان دچار نقص ایمنی. (۵۶)

تشخیص

هم معیارهای بالینی و هم معیارهای آزمایشگاهی برای تشخیص عفونتهای HSV سودمند هستند. فعالیت وزیکولی متعدد با نمای مشخص هرپس در یک زمینه ی اریتماتو، نمای عفونت HSV می باشد. برای تأیید تشخیص در آزمایشگاه بوسیله ی شناسایی ویروس آنتی ژنهای HSV یا DNA آن در اسکرپهای بدست آمده از ضایعات اثبات کرد. عفونت ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) را بهتر است با جداسازی ویروس در کشت بافت (معیار استاندارد برای تشخیص) تایید کرد. حساس ترین تکنیک آزمایشگاهی برای شناسایی عفونت های مخاطی یا احشایی HSV شناسایی HSV DNA توسط PCR می باشد. (۵۷)

ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ به عنوان یک پاتوژن بالقوه بیماری های قلبی و عروقی شناخته شده است. حضور آنتی بادی HSV-1 گزارش شده است که با افزایش خطر سکتة قلبی و حوادث عروق کرونر قلب همراه است. (۵۸،۵۹)

۳. کلامیدیا پنومونیا

کلامیدیا پنومونیا به تازگی به عنوان یک نمونه سوم از ژنوس *chlamydia* شناخته شده است. این ارگانسیم برای اولین بار در سال ۱۹۶۵ از ملتحمه یک کودک تایوانی شرکت کننده در یک مطالعه تحقیقاتی روی تراخم بدست آمد. (۶۰) انکلوژیون های این ارگانسیم در سال ۱۹۶۸ از چشم کودکی در ایران جدا شد و در کیسه زرده تخم مرغ (IOL-207) کشت داده شد و به عنوان کلامیدیا پنومونیا اثبات شد. (۶۱)

کلامیدیا پنومونیا متعلق به باکتری های گرم منفی است که متعهد به انرژی داخل سلولی هستند و در قدم اول در سلول های اپی تلیالی راه های هوایی کلونیزه می شود. آنها به وسیله مونوسیت ها در گردش خونی

گسترش یافته و می توانند در پلاک های آترواسکلروتیک شریان ها ، در سینوویال ، حتی در بافت عصبی یافت شوند.(۶۲) کلامیدیا انگل متعهد داخل سلولی هستند که به علت ترکیب دیواره سلولی و تقسی دوتایی جزو باکتری دسته بندی می شوند . آنها یک زندگی دومرحله ای منحصر به فرد دارند با یک فرم خارج سلولی کوچکتر (EB) the elementary body و یک فرم داخل سلولی بزرگتر the reticular body(RB) . EB به سلول میزبان می چسبد و توسط آنها فاگوسیت می شوند . در داخل فاگوزوم آنها به RB تغییر می یابند که با استفاده از ذخیره انرژی سلول های میزبان تقسیم می شود و به شکل انکلوژیون سیتوپلاسمیک فرم می گیرد . RB به EB قبل از لیز شدن سلولی برمی گردد . (۶۳)

تنها در فاز رتیکولار است که پاتوژن حساس به درمان آنتی بیوتیکی است . تتراسایکلین ها ، ماکرولید ها ، کوئینولون ها همگی می توانند درمان کافی را فراهم آورند . دوره لازم درمان به دوره بیماری بستگی دارد . مصرف نادرست و یا عدم تکمیل درمان می تواند باعث پایداری پاتوژن شود . (۶۳)

عفونت با کلامیدیا پنومونیا پاسخ ایمنی سرم IgG ، IgA ، IgM را القا می کند . این آنتی بادی ها را می توان به وسیله تست فلوئوروسنت- آنتی بادی یا روش الیزا پیدا کرد . آنتی بادی های علیه لیپوساکارید اختصاصی همچنین می توانند با complement fixation CF ، Immunoblotting یا ELISA مشخص شوند . فردی که با کلامیدیا پنومونیا آلوده می شود پاسخ ایمنی وابسته به سلولی فعال می شود که با تشخیص تغییر شکل لنفوسیت های خون محیطی یا لنفوسیت های سینوویال ثابت می شود . (۶۴)

اپیدمیولوژی

اکثر اطلاعات امروزی در مورد اپیدمیولوژی عفونت کلامیدیاپنومونیا از مطالعات سرولوژیکی با تست MIF اختصاصی کلامیدیاپنومونیا گرفته شده است. این مطالعات بر این تاکید دارد که کلامیدیاپنومونیا یک علت شایع عفونت در جهان با شیوع بالای ۵۰٪ بین بزرگسالان در آمریکا و دیگر کشورهاست. (۶۵)

عفونت در بین بچه های سن مدرسه بسیار شایع است و بچه های کمتر از سن ۵ سال کمتر مبتلا می شوند. شیوع سرولوژیکی تقریباً در هر دو جنس زیر سن ۱۵ سال برابر است با این حال شیوع سرولوژیکی در بین بزرگسالان مرد بیشتر از زنان است. این تفاوت جنسیتی بین بزرگسالان در همه کشورهایی که آزمایش صورت گرفته است، به دست آمده است. امروزه هیچ توضیحی برای شیوع افزایش یافته بین مردان پیدا نشده است. (۶۳)

به نظر می رسد که کلامیدیاپنومونیا گسترش جهانی دارد. همچنین شیوع عفونت براساس این ارگانیسم ممکن است بسته به منطقه متفاوت باشد. مطالعات سرولوژیکی بزرگسالان از ده منطقه جهان شیوع بالاتر جمعیتی در کشورهای کمتری شرف یافته گرمسیری نسبت به کشور های پیشرفته شمالی نشان داده است. (۶۵)

انتقال

انسان ها تنها مخزن شناخته شده کلامیدیاپنومونیا هستند و باور بر این است که انتقال از انسان به انسان از طریق ترشحات تنفسی است. دوره کمون عفونت کلامیدیاپنومونیا چندین هفته است که طولانی تر از دیگر پاتوژن های تنفسی است. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده اند که کلامیدیاپنومونیا می تواند در ائروسول ها در دمای اتاق در شرایط رطوبتی بالا زنده بماند. (۶۳)

یافته های بالینی

پنومونیا و برونشیت بیماری های شناخته شده مرتبط با کلامیدیاپنومونیا است . هر چند عفونت بدون علامت یا ناشناخته یا بیماری با علایم خفیف بیشترین نتایج شایع عفونت هستند . کلامیدیاپنومونیا علت ۱۰٪ همه موارد اتیپیکال پنومونیا است همچنین کلامیدیاپنومونیا مسئول ۵٪ همه عفونت های برونش و سینوس های بینی است همچنین آن در علت اوتیت میانی درگیر است ولی شیوع آن تخمین زده نشده است . (۶۶)

هیچ مجموعه علایم یا نشانه هایی منحصر به عفونت ریوی باکلامیدیپنومونیه نیست با این حال چندین شاخصه بالینی ممکن است به تشخیص آن از دیگر علت ها کمک کند . یک شروع تحت حاد شایع است . فارنژیت گاهی با گرفتگی صدا اغلب در شروع دوره بیماری ظاهر می شود . سرفه خیلی شایع است و اغلب هم طولانی است . تب اغلب در معاینه پیدا نمی شود ولی شرح حال آن وجود دارد . مدت زمان از شروع تا ویزیت بالینی برای عفونت TWAR طولانی تر از دیگر عفونت های حاد تنفسی است . علایم عفونت سینوسی عموماً در ارتباط با عفونت تنفسی TWAR مرتبط است . (۶۷)

بیشتر عفونت کلامیدیاپنومونیا به سمت مزمن شدن می رود . عوارض اغلب خطرتر از عفونت اولیه است . عارضه دیررس عفونت کلامیدیاپنومونیا ممکن است هردو ریوی و خارج ریوی باشد . وجود طولانی مدت پاتوژن در ریه ممکن است راه را برای بیماری های انسدادی مزمن راه هوایی باز کند . کلامیدیاپنومونیا به عنوان یک علت احتمالی آسم ، سارکوییدوز و حتی سرطان ریه در نظر گرفته شده است . (۶۸)

قطعا کلامیدیاپنومونیا به عنوان یک علت شایع تشدید حاد COPD شناخته شده است . یافته های مورفولوژیکی با میکروسکوپی الکترونی در امفیزمای ریوی ، کلامیدیای گمراهی را مشخص کرد که با

آنهایی که در آترواسکلروزیس دیده شده یکسان هستند . عفونت با گرید پایین پایدار ریه با کلامیدیا پنومونیه احتمالاً به بیماری مزمن ریوی منجر می شود و در بعضی موارد ممکن است حتی سببی باشد . (۶۹)

شیوع سرولوژیکی آنتی بادی های کلامیدیاپنومونیا نشان می دهد که این میکرواواگانیسم پاتوژن شایع و مهم بیماری های گوشه حلقی می باشد . کلامیدیاپنومونیا از هر دو عفونت گوش میانی حاد و مزمن جدا شده است و مطالعات PCR این مشاهدات را تایید کرده است . کلامیدیاپنومونیا از نمونه های بافت فارنژیال جدا شده و با روش های ایمنو هیستو کیمیکال در بیماران با فارنژیت مزمن ثابت شده است . (۷۰)

همانطور که کلامیدیاپنومونیا پاتوژنی است که باعث عفونت های تنفسی حاد و مزمن می شود ممکن است نقش مشابهی در آسم بازی کند . محققان نتیجه گرفتند که مواجهه طولانی یا مکرر با کلامیدیاپنومونیا ممکن است ارتباط اتفاقی با خس خس سینه ، برونشیت آسمی و آسم داشته باشد . دیگر محققان ارتباط کلامیدیاپنومونیا با تشدید حملات حاد آسم در بزرگسالان و بچه ها را تاکید کرده اند . بر اساس چندین مطالعه پیشنهاد می شود که درمان های ضد میکروبی بر علیه کلامیدیاپنومونیا در دوره بیماری های واکنشی راه هوایی مفید است . (۷۱)

افراد با آنتی بادی IgG اختصاصی برای کلامیدیاپنومونیا در خطر بالایی برای انفارکتوس میوکارد و CHD هستند . گزارشات بسیار دیگری در مورد رابطه سرواید میولوژی بین آنتی بادی های اختصاصی کلامیدیاپنومونیا و اترواسکلروزیس در چندین بستر شریانی با استفاده از روش های گذشته نگاره و مقطعی و آینده نگاره ارتباط بین کلامیدیاپنومونیا و اترواسکلروزیس را تایید کرده اند . (۷۲)

اول کلامیدیا پنومونیه به سیستم عروقی در حین التهاب در عفونت راه های تنفسی تحتانی دسترسی پیدا می کند . دوم ماکروفاژهای آلوئولار عفونی از طریق سد مخاطی مهاجرت کرده و به پاتوژن اجازه دسترسی به سیستم لنفاوی ، سیستم گردش خون و اتروما را می دهد . سوم کلامیدیاپنومونیا می تواند سلولهای

متفاوتی که عموماً در اتروما پیدا می شود را آلوده کند از جمله سلول های اندوتلیال شریان های کرونری ، ماکروفاژها ، سلول های ماهیچه ای صاف آئورت . چهارم ممکن است کلامیدیاپنومونیا روی بیولوژی اتروما را به وسیله تسهیل واکنش تداخلی ماکروفاژ - لیپوپروتئین تاثیر بگذارد . در این خصوص لیپوساکارید کلامیدیایی (LPS) یک اندوتوکسین مؤثر تشکیل دهنده غشای خارجی باکتری های گرم منفی رهاسازی سایتوکاین ها را القا می کند که منجر به چسبندگی و مهاجرت لکوسیت ها و شروع التهاب می شود . (۷۳)

نقش کلامیدیاپنومونیا در پاتوژنیزس سکته های ایسکمیک هنوز در حال بحث است . عفونت با کلامیدیاپنومونیا ممکن است منجر به خطر افزایش یافته سکته با افزایش CAD آنچنان که در چندین مقاله ذکر شده ، شود . چندین مطالعه چاپ شده از جمله "Northern Manhattan Stroke Study" که بر روی ارتباط بین عفونت کلامیدیاپنومونیا که با افزایش اندازه های آنتی بادی های ضد کلامیدیاپنومونیة سرمی (IgA,IgG,IgM) در تست MIF نشان داده میشود و وقوع سکته در گروه های قومی نژادی متفاوت و بعد از تعدیل کردن با فاکتور های خطر مرسوم صورت گرفت. تیتراهای بالای آنتی بادی های ضد کلامیدیا IgG,IgA در بیماران با سکته های ایسکمیک حاد بیشتر از گروه کنترل شایع بود.(۷۴)

توانایی کلامیدیاپنومونیا در پایداری در مونوسیت ها و ماکروفاژهای بافتی برای مدت طولانی ، پیش دستی کردن بر استرس های اکسیداتیو و مکانیسم های باکتری زدایی ، فعال سازی سلول های اندوتلیال با تولید مولکول های چسبنده و تولید بیش از حد سایتوکاین ها نشان دهنده این است که ارگانسیم ممکن است در پیشرفت و توسعه بیماری های التهابی مزمن و حاد CNS نقش داشته باشد . (۶۳)

DNA کلامیدیاپنومونیا در نمونه های شریانی یافته شد، تحقیقات ارزشمند بیشتر نشان دادند کلامیدیاپنومونیا در نمونه های شریان تمپورال از بیشتر بیماران با آرتریت سلول های غول پیکر حضور داشته است. این مطالعه کلامیدیاپنومونیا را به وسیله هردو روش ایمونوکمیستری و PCR ردیابی کرده و

اذعان داشت که سلول های دندریتیک در لایه ادونتیس شریان ها ممکن است سلول های بیان کننده آنتی ژن را نشان دهد . این کار بیشتر ارتباط کلامیدیاپنومونیا با بیماری های روماتولوژیکی مزمن را حمایت می کند . (۷۵)

کلامیدیاپنومونیا با چندین بیماری مزمن دیگر مرتبط است . این غافلگیر کننده نیست که کلامیدیاپنومونیا به عنوان یک علت قابل درمان سندرم خستگی مفرط مزمن گزارش شده است . این محتمل است که عفونت های مزمن بسیاری باعث می شوند که بیماران خستگی مفرط مزمن را تجربه کنند . بنابراین از یک عفونت کلامیدیایی مزمن انتظار می رود که چنین کند . فیرومیالژیا و دیگر میالژیها با علت نامشخص در بیماران با سندرم خستگی مفرط توصیف شده است . آنتی بادی های کلامیدیاپنومونیا با میالژیا با علت نامشخص از جمله فیرومیالژیا پیوند داده شده است . (۷۶)

تعداد کمی ارتباط بین سرولوژی مثبت کلامیدیاپنومونیا و افزایش BMI را عنوان کرده اند . در یک مطالعه جمعیت بیماران قلبی عروقی و گروه کنترل ، BMI بالاتری در گروه IgG مثبت برای کلامیدیاپنومونیا در مقایسه با گروه سرولوژی منفی گزارش شد . (۷۷)

۴. هلیکوباکتریلوری

هلیکوباکتریلوری در گذشته به عنوان کمپیلوباکتریلوری شناخته شده که در اپی تلیال مخاط معده انسان ها رشد می کند و کلونیزه می شود . حضور آن با گاستریت مرتبط است . مدارک قابل توجهی تاکید کرده اند که آن علت زخم معده ، زخم روده و گاستریت مزمن است و همچنین در پیشرفت سرطان معده نقش دارد . (۷۸)

در کشور های صنعتی ۵۰٪ بزرگسالان با این ارگانیزم آلوده هستند گرچه به نظر می رسد که شیوع عفونت در حال کاهش است. در جهان در حال توسعه شیوع بالاتر است، باتخمین حدود ۹۰٪ از گزارشاتی که شده است. با یک بار ابتلا عفونت هلیکوباکتریلوری معمولا برای تمام عمر پایدار می ماند مگر اینکه با درمان آنتی بیوتیکی درمان شود. (۷۹)

هلیکوباکتریلوری باکتری اسپیرال شکل گرم منفی است گرچه مورفولوژی آن پایدار نیست. تحت شرایط زیان آور آن به شکل کوکسید در می آید ولی در مورد طبیعت شکل کوکسید آن اختلاف نظر وجود دارد. بعضی تحقیقات اظهار داشته اند این فرم آلوده کننده و یا باکتری مرده است. اما دیگران آن را به عنوان یک فرم فعال از لحاظ متابولیکی در نظر گرفته اند که نمی توان آن را در محیط *In vitro* کشت داد. هلیکوباکتریلوری میکروآئروفیلیک است و بهترین شرایط رشد در حضور ۵ تا ۱۵٪ اکسیژن اتفاق می افتد. انکوباسیون در هوا باعث کاهش بقای آن می شود و آن تحت شرایط بی هوازی به سختی رشد می کند. حضور ۵٪ CO_2 به نظر می رسد که شرایط ایده الی فراهم می کند در حالی که CO_2 ۱۰٪ در یک مطالعه منجر به نابودی کشت شد. گلوکز برای رشد ضروری نیست. (۸۱،۸۲)

هلیکوباکتریلوری تنها در دماهای ۳۰ تا ۳۷ درجه سلسیوس رشد می کند. تمام شرایط رشدی مورد نیاز در مسیر معده - روده ای جانوران خونگرم حاضر است. در دماهای پایین تر از ۳۰ درجه هلیکوباکتریلوری می تواند در بعضی غذاها زنده بماند مثل میوه های تازه، سبزیجات، ماهی تازه، گوشت تازه و بعضی تولیدات رژی می. (۸۳)

انتقال

به نظر می رسد که معده انسان ها بیشترین محیط مناسب برای رشد ارگانیسم باشد و هیچ جانور بخصوصی یا مخزن محیطی برای انواع آلوده کننده انسانی وجود ندارد. روش های انتقال هلیکوباکتریلوری به سختی درک شده است. هیچ واحدی به روشنی شناخته نشده است. تماس انسان به انسان بیشترین راه انتقال در نظر گرفته شده است. سه روش احتمالی انتقال از معده یک شخص به دیگری توصیف شده است. اولین و شایعتری روش انتقال ایاتروژنیک است که تیوپ یا اندوسکوپی که در تماس با مخاط معده بیماری بوده برای فرد دیگری مورد استفاده قرار گرفته است. (۷۹)

روش احتمالی دوم مدفوعی - دهانی است. هلیکوباکتریلوری از نوجوان آلوده ای جدا شده بوده است. اما جداسازی آن از مدفوع بزرگسالان نادر بوده است. مطالعات بسیاری ارتباط بین هلیکوباکتریلوری و ویروس هپاتیت A محتمل دانسته اند. ارائه ارتباط بین این دو پیشنهاد کننده این مسئله بوده است که روش های مشابه انتقال برای هردو ارگانیسم، مدفوعی - دهانی است. با این حال نتایج از این مطالعات متناقض بوده است. (۸۳) روش ممکن سوم دهانی - دهانی است. مطالعات قابل اعتماد کمی هلیکوباکتریلوری را از حفره دهانی کشت داده اند و تنها انواع اسپورادیک از پلاک دندانی و بزاق جدا شد. عفونت هلیکوباکتریلوری در بین دندانپزشکان غیر معمول است. (۸۴)

در کشور های توسعه یافته افراد با پایه اجتماعی - اقتصادی بالاتر اغلب کمتر آلوده می شوند. آمار بالای عفونت در یتیم خانه ها، مراکز نگهداری بیماران روحی روانی و افرادی که مشکل شدید یادگیری دارند و خانه سالمندان ثبت شده است. تعداد افرادی که در خانه زندگی می کنند و اینکه آیا در زمان کودکی از تخت خواب مشترک استفاده می کرده اند نیز از فاکتور های خطر مهم برای عفونت هستند.

(۸۵)

تشخیص

روش های آزمایشگاهی متنوعی برای تشخیص عفونت هلیکوباکتریلوری موجود است . آزمایشات هیستولوژیکی بافت معده ، کشت های باکتریایی ، تست اوره آز سریع ، استفاده از پروب DNA و آنالیز PCR همگی برای استفاده روی بافت معده به اندوسکوپی نیاز دارند در مقابل تست تنفسی ، سرولوژیکی و ترشح ادراری آمونیا ، روش های آزمایشگاهی غیرتهاجمی هستند که نیاز به اندوسکوپی ندارند . انتخاب روش مورد استفاده در تشخیص عفونت هلیکوباکتریلوری در بیشتر موارد به قیمت ، اطلاعات بالینی و امکانات موجود بستگی دارد.(۸۶)

بیماری ها

ارتباط بین چاقی و عفونت هلیکوباکتریلوری مورد بحث است . براساس بعضی مطالعات خطر عفونت هلیکوباکتریلوری در افراد چاق افزایش نمی یابد . (۸۷) در مقابل دیگر مطالعات نشان داد که چاقی و یا افزایش BMI ممکن است با افزایش بروز کلونیزه شدن هلیکوباکتریلوری مرتبط باشد که احتمالا نتیجه کاهش تحرک معده است . (۸۸)

عفونت هلیکوباکتریلوری ممکن است باعث دیس لیپیدمی شود آن چنان که منجر به افزایش اندازه کلسترول توتال ، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL-c) ، لیپوپروتئین ، آپولیپوپروتئین و آپو - B تری گلیسیرید می شود و اندازه کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-c) را کاهش می دهد . (۱۹۵) به علاوه اندازه سرمی کلسترول و LDL-c به طور قابل توجهی در بیماران H . پیلوری مثبت با سکتی ایسکمیک بالاتر از بیماران H . پیلوری منفی بوده است . بدیهی است که عفونت مزمن هلیکوباکتریلوری ممکن است پروفایل لیپیدی را در امتداد مسیر آتروژنیک از طریق فعالیت سایتوکاین های

پیش التهابی مثل اینترلوکین ۱ و ۶ و اینترفرون الفا و فاکتور نکروزدهنده تومور شیفیت دهد. این سایتوکاین ها قادر به تاثیر گذاشتن روی متابولیسم لیپیدها از مسیر های متفاوتی هستند. این پروفايل لیپیدی تسهیل شده آتروژنیک که به وسیله عفونت هلیکوباکتریلوری به وجود می آید ممکن است خطر کاردیوواسکولار و بیماری های سربروواسکولار را افزایش دهد. (۸۹)

هلیکوباکتریلوری به عنوان یک فاکتور خطر برای سکتة در نظر گرفته می شود. عفونت هلیکوباکتریلوری مزمن به نظر می رسد که در افراد سکتة ایسکمیک شیوع بیشتری از جمعیت سالم داشته باشد. اندازه افزایش یافته فاکتور های پیش التهابی در افراد با عفونت مزمن هلیکوباکتریلوری دیده شده است که ممکن است مسئول افزایش خطر سکتة در افراد باشد. (۹۰)

چندین گزارش مقدماتی پیشنهاد داده اند که عفونت های مزمن به وسیله هلیکوباکتریلوری مشابه با دیگر عفونت های مزمن ممکن است با آترواسکلروزیس و بیماری های عروقی مرتبط باشد. با مکانیسم هایی که در ادامه گفته می شود این ارتباط بدیهی خواهد بود: سایتوکاین های التهابی به علت عفونت مداوم با هلیکوباکتریلوری، افزایش اندازه پروتئین واکنشی C، کلسترول توتال، فیبرینوژن پلاسمایی، اینترلوکین ۸، بیماری های عروقی به علت واکنش های آنتی بادی - آنتی ژن درگیرکننده آنتی بادی تولید شده در پاسخ به پروتئین شوک گرمایی هلیکوباکتریلوری واکنش دهنده به پروتئین شوک گرمایی آشکار در سلول های اندوتلیال انسانی. محققان همبستگی بین عفونت هلیکوباکتریلوری و آترواسکلروزیس آئورت را تحقیق کرده اند و دریافته اند که شیوع آترواسکلروزیس آئورت در بیماران آلوده با CagA مثبت و منفی هلیکوباکتریلوری بالاتر از بیماران بدون عفونت هلیکوباکتریلوری بودند. (۹۱)

بیان مساله

فراوانی بیماری های مرتبط با سبک زندگی مانند دیابت نوع ۲، در حال افزایش است، اما علت اصلی دیابت نوع ۲ ناشناخته است.

مقاومت به انسولین واز بین رفتن سلول بتااز عوامل کلیدی در توسعه دیابت نوع ۲ می باشد(۹۲). با این مکانیسم مطالعات متعددی دیابت نوع ۲ را با مارکرهای التهاب سیستمیک مانند CRP، اینترلوکین ۶ و فیبرینوژن مرتبط دانسته اند(۹۷-۹۳). در اکثر موارد، این ارتباط بدون تعدیل عوامل خطر دیابت، توضیح داده شده است.

با وجود این که شواهد مبنی بر ریسک فاکتور بودن التهاب مزمن برای ابتلا به دیابت نوع ۲، در حال رشد می باشد، دانش مادر مورد اینکه آیا عفونت با پاتوژن های خاص به بروز دیابت نوع ۲ کمک می کند، محدود می باشد. و نیز گزارش های متناقض در مورد ارتباط بین عوامل عفونی و دیابت نوع ۲ وجود دارد.

شواهد در حال رشدی مبنی براینکه فرایندهای التهابی نقشی مهم در توسعه آترواسکلروز و حوادث قلبی عروقی بازی می کنند(۹۸-۱۰۱) وجود دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک مقطعی نشان می دهد که بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر، بیشتر شواهد سرولوژیک عفونت قبلی را نشان می دهند(۱۰۲). علاوه بر این، مقاومت به انسولین، مکانیسم مرکزی پاتوفیزیولوژیک سندرم متابولیک، عامل خطر شناخته شده برای توسعه بیماری عروق کرونر (۱۰۳) است، و ما قبلا گزارش داده ایم که ارتباط معنی داری بین سندرم متابولیک و عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، کلامیدیا پنومونیا، سیتومگالو ویروس و ویروس هرپس سیمپلکس ۱ وجود دارد(۱۰۴). دیابت شیرین نوع ۲ بخش عمده ای از سندرم متابولیک می باشد، بنابراین جنبه های عفونی دیابت نوع ۲ نیاز به بررسی دارد.

عفونت هلیکوباکتر پیلوری در حدود ۵۰٪ از جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار داده است (۱۰۵). در حال حاضر به طور گسترده پذیرفته شده که عفونت با هلیکوباکتر پیلوری یکی از شایع ترین عفونت های مزمن در سراسر جهان است(۱۰۶). ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ (HSV-1) به عنوان یک پاتوژن بالقوه بیماری های قلبی و عروقی شناخته شده است. حضور آنتی بادی HSV-1 گزارش شده است که با افزایش خطر بروز انفارکتوس میوکارد و آترواسکلروز عروق کرونر در ارتباط می باشد (۱۰۷). سیتومگالو ویروس

یک ویروس فرصت طلب می باشد Ji YN, دریک گزارش متا آنالیز نشان می دهد که عفونت CMV در میان جمعیت آسیایی با افزایش خطر بیماری عروق کرونر قلب در ارتباط است (۱۰۸).

مطالعات سرولوژیک, کلامیدیا پنومونیه را به آترواسکلروز ارتباط داده اند, همچنین جداسازی و تشخیص این باکتری از طریق PCR در بافت های قلبی عروقی نیز گزارش شده است.

هم اکنون در پرده ای از ابهام است که آیا عفونت های مزمن باکتریال و ویرال می توانند با ایجاد التهاب مزمن سیستمیک بر پاتوژنز دیابت شیرین نوع ۲ اثر باشند. بنابراین در مطالعه ای فرعی از پروژه قلب خلیج فارس (که بر روی افراد ۲۵ تا ۶۴ سال ساکن شمال خلیج فارس انجام گرفت), مطالعه ای مقطعی توصیفی جهت بررسی ارتباط میان شواهد سرولوژیک عفونت قبلی با هلیکوباکتر پیلوری, کلامیدیا پنومونیه, هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱, سیتومگالوویروس و دیابت شیرین نوع ۲ طراحی شد. امید است که بتوانیم با انجام این مطالعه سهمی اندک در پیشبرد اهداف علمی داشته باشیم.